Bezpłatny dodatek Nr 3 do „Wiadomości Terapeutycznych"

Prof. Dr Ryszard Seyderhelm
Dyrektor Kliniki Chor. Wewn. Szpitala Św. Ducha
w Frankfurcie n. Menem

HIPOWITAMINOZY

PRAKTYCZNE ZNACZENIE SCHORZEŃ WYWOŁANYCH WZGLĘDNYM NIEDOBOREM WITAMIN

Przełożył

Dr JULIUSZ ZABOKRZYCKI

NAKŁADEM WIADOMOŚCI TERAPEUTYCZNYCH

WARSZAWA — 1939

Część szczegółowa

I. Witamina A, ochraniająca nabłonek

Witamina A wytwarzana jest w ustroju zwierzęcym z karotyn, w szczególności z β-karotyny (=prowitamina). Karotyny są pochodzenia roślinnego i ulegają prawdopodobnie w wątrobie przemianie na bezbarwną witaminę A.

Karotyny (α, β i γ karotyna) są węglowodanami o wzorze chemicznym $C_{40}H_{56}$. Przez rozszczepienie drobiny karotyny wzdłuż linii środkowej i przyłączenia $2H_2O$, powstaje witamina A ($C_{20}H_{29}OH$). Budowa drobinowa została ustalona przez Karrera i v. Eulera. W roku 1937 zdołał R. Kuhn wytworzyć syntetycznie witaminę A, a Holmes i Corbert podali opis otrzymywania jej w krystalicznej postaci.

```
      CH3  CH3
        \  /
         C
H2C    /   \   C—CH=CH—C=CH—CH=CH—C=CH—CH2OH
      |    ||          |             |
H2C    \   /   C—CH3   CH3           CH3
         C
         H2
```

Witamina A

Wykazywanie witaminy A.

a) Odczyny biologiczne (testy)

α) Test wzrostowy: Młode szczury żywi się pokarmem podstawowym, podanym przez Cowarda, Keya, Dyera i Morgana, wywołującym u nich po 46 dniach zahamowanie wzrostu. Jednej połowie szczurów

podaje się wówczas przetwór standardowy, drugiej przetwór podlegający badaniu (oba rozpuszczone w jednakowym rozpuszczalniku). Wystarczy zupełnie podawanie 2 razy w tygodniu (Coward i Key). W ciągu następnych 2—3 tygodni porównuje się wagę i oblicza wskaźnik wzrostowy.

β) Metoda rozmazu pochwowego opiera się na spostrzeżeniu Evansa i Bishopa, stwierdzającym, że u młodych szczurów, karmionych pożywieniem pozbawionym witaminy A, następuje przerwanie prawidłowego okresu rui. W rozmazie pochwowym stwierdza się komórki grudkowe, znajdywane jedynie w okresie jajnikowania. Po wykazaniu w ciągu 10 dni trwałego występowania komórek grudkowych, podaje się badany przetwór jednorazowo w kilku różnych dawkach rozmaitym grupom szczurów. Następnie określa się średnią ilość dni potrzebnych dla uzyskania nawrotu okresu rujowego u poszczególnych grup. Metodę tę stosuje się dzisiaj do oznaczania wartości tranu wątrobowego.

Szczegółowo opisuje powyższą metodę J. H. Burn w podręczniku „Biologische Auswertungsmethoden“, Berlin 1937.

b) Wykazywanie chemiczne.

Według metody Carra i Price, miesza się 0,2 cm³ 20% roztworu chloroformowego tranu wątrobowego z 2 cm³ nasyconego roztworu trójchlorku antymonu w czystym chloroformie. Za pomocą tintometru Lovibonda oznacza się kolorymetrycznie intensywne, niebieskie zabarwienie. O ile ciało badane zawiera poza witaminą A również karotynę (np. krew), to występujące niebieskie zabarwienie wywołane jest przez oba składniki. Ich analityczne oznaczenie wykonuje się przy pomocy spektrofotometrii. Wartość zabarwienia niebieskiego, oznaczona we krwi, prawie w zupełności odpowiada zawartości witaminy A. Oznacza się ją za pomocą jednostek niebieskich = jednostek Lovibonda. Bliższe dane o technice analizy surowicy podają Brockmann i Tecklenburg oraz Schneider i Widmann (Klin. Wschr. 1935, 670).

Oznaczanie zawartości witaminy A w kale wykonuje się metodą podaną przez H. Wendta (Klin. Wschr. 1937, 1175). Za pomocą tej metody określa H. Wendt wskaźnik niebieszczenia w prawidłowym pokarmie szpitalnym bez obciążenia karotyną i witaminą A na 30 — 245 jednostek niebieskich. W próbie obciążenia (3×20 kropel Voganu dziennie) występuje po krótkotrwałym wzroście, w okresie między 12. i 30. dniem znaczne podwyższenie, dochodzące do kilkuset, względnie kilku tysięcy niebieskich jednostek. Boller, Brunner i Grant nie znajdowali w kale — również po obciążeniu parenteralnym — witaminy A, jedynie w dużych ilościach karotynę. W soku dwunastnicy nie ma witaminy A.

Objawy niedoboru

Witamina A jest uważana za witaminę wzrostową, oraz za witaminę ochraniającą nabłonek (v. Drigalski). Niedobór witaminy A wywołuje porażenie i zwyrodnienie

prawie wszystkich nabłonków powierzchniowych. Dotyczy to zarówno nabłonka rogówki (zmięknienie rogówki, kseroftalmia), jak i dróg moczowych (zapalenie miedniczek nerkowych z zasadowym rozkładem moczu i ewentualnym wtórnym wytwarzaniem kamieni), pochwy, skóry (nieprawidłowa suchość, keratosis), dróg oddechowych (suchy nieżyt oskrzeli) i przewodu pokarmowego (nieżyt jelit). Występuje również kurza ślepota (hemeralopia).

W przeciwieństwie do odtleniającego działania witaminy C, witamina A wspiera utleniające procesy w ustroju.

Właściwe ustrojowi ludzkiemu zapotrzebowanie witaminy A wynosi dziennie od 0,1 do 0,3 mg. Ilość dostarczanej prowitaminy karotyny wynosić winna od 2—5 mg.

Jednostka międzynarodowa odpowiada działaniu 0,6 γ czystej β- karotyny w oleju kokosowym.

Witaminę A magazynuje w ustroju przeważnie wątroba, w której ta witamina wytwarza się prawdopodobnie z karotyny. (Th. Moore). Przemiana odbywa się przy pomocy zaczynu karotynazy. Szczególnie bogatą w witaminę A jest siatkówka, gdyż szkarłat siatkówki jest połączeniem białkowym witaminy A.

Kuhn i Brockmann stwierdzili, że minimalna dawka witaminy A, potrzebna do usunięcia objawów awitaminozy na ograniczony okres czasu, różni się ilościowo znacznie od dawki optymalnej, powodującej trwały nawrót do stanu prawidłowego (1:5 do 1:8). Zjawisko to posiada bardzo ważne znaczenie ze względu na możliwość istnienia podobnych warunków w ustroju człowieka. Ilość witaminy, dostarczona w pokarmach, zapobiega wprawdzie powstaniu awitaminozy, lecz nie wystarcza do utrzymywania prawidłowych czynności ustroju. (Willstaedt). Omawiane w części klinicznej przykłady leczenia witaminą A wykazują, że u człowieka dorosłego hipowitaminoza A występuje o wiele częściej, aniżeli się to zwykle przypuszcza. Ilość witaminy we krwi zależy od wieku i zmniejsza się stopniowo. Prawdopodobnie wątroba zatraca zwolna zdolność wytwarzania witaminy A z produktu podstawowego, karotyny. Najwyższy poziom witaminy A we krwi znajdujemy u młodocianych, co też odpowiada wzmożonemu zapotrzebowaniu jej w okresie wzrostowym (Schneider i Widmann). Zmniejszenie się z wiekiem zapotrzebowania dotyczy prawdopodobnie również innych witamin.

Dotychczas nie posiadamy pewnych danych o biologicznym działaniu witaminy A w ustroju. Znaczenie witaminy dla przebiegu procesów utleniających zostało stwierdzone przez v. Eulera i Ahlströma za pomocą badania zużycia tlenu na wycinkach tkankowych szczurów zdrowych i z wyraźną awitaminozą (metoda Warburga). W tej samej pracowni wykazał Franke katalityczne działanie witaminy A i pewnych karotynoidów w autooksydacji nienasyconych kwasów tłuszczowych. Powyższe spostrzeżenia nie są jednak w zupełności miarodajne, ponieważ podobne działanie wykazują związki karotynowe, nie posiadające charakteru prowitaminowego (Franke).

Regeneracja nabłonka pod wpływem działania witaminy A, spostrzegana również przy stosowaniu miejscowym, np. w leczeniu ran itp., została wyjaśniona dzięki badaniom v. Eulera i G. Schmidta, którzy stwierdzili wzrost zawartości puryn w rosnącej młodej tkance w razie dostatecznego dowozu witaminy A.

Stosunek witaminy A do innych hormonów i witamin znamy znacznie lepiej, aniżeli jej działanie biochemiczne. Znamy następujące wzajemne zależności:

Witamina A i D uzupełniają się wzajemnie. Niedobór witaminy A może być usunięty przez witaminę D i odwrotnie.

Witamina A i C są antagonistami.

Równoczesny dowóz witaminy C przeciwdziała wzbogaceniu wątroby w witaminę A (Wendt i Schroeder).

Witamina A i tyroksyna są antagonistami (nadczynność tarczycy powoduje wzmożenie zużycia witaminy A).

Występowanie witaminy A i karotyn: Witaminy A nie znajdujemy w stanie czystym w roślinnych pokarmach, w przeciwieństwie do karotyn (prowitamin), które znajdują się we wszystkich zielonych częściach liści (obok chlorofilu), oraz w owocach i jarzynach. Główne źródło: marchew, szpinak, pomidory i zielony groch. Witamina A występuje tylko w zwierzęcych przetworach, szczególnie w wątrobie, tłuszczu (świnie i bydło rogate), maśle, serze, żółtku jaj, poza tym w śledziu i w śledziu wędzonym oraz w pełnotłustym mleku. Z owoców szczególnie bogate w karotynę są: jeżyny, borówki, maliny, porzeczki, agrest, wiśnie, brzoskwinie i morele, jabłka, gruszki, śliwki, winogrona, w przeciwieństwie do pomarańczy i cytryn, nie zawierających prawie zupełnie karotyny.

Największą zawartość witaminy A wykazuje stosowany w lecznictwie tran wątrobowy.

Przy podawaniu bardzo wysokich dawek możemy wywołać u zwierząt hiperwitaminozę A. Wytwarza się wówczas zgąbczenie kości i anemia (Hoff i Jeddeloh, W. Papke). Zbyt wielkie nagromadzenie karotyny powoduje powstanie ksantozy, uwidaczniającej się żółtym zabarwieniem skóry (ale nie twardówek), spotykanej często przy cukrzycy. W cukrzycy, szczególnie przy równoczesnej lipemii, zwłaszcza w czasie śpiączki (coma), stwierdza się we krwi bardzo znaczne podwyższenie poziomu karotyny i witaminy A (H. Schroeder).

Hipowitaminozy A

Objawy kliniczne względnego zubożenia ustroju w witaminę A, nie są do tego stopnia charakterystyczne, ażeby na ich podstawie można rozpoznawać hipowitaminozę. Wyjątek stanowi jedynie kseroftalmia, wyraźny obraz awitaminozy A, występującej u niemowląt. Dokładne wykazanie hipowitaminozy wymaga oznaczenia ilościowego karotyny, względnie witaminy A we krwi (w warunkach prawidłowych 40—60 jednostek Lovibonda %). Ustrój zdrowy nie wydziela witaminy A w moczu. Poniżej będzie wskazane, że objaw ten występuje przy pewnych zmianach patologicznych. Nadmiar witaminy A zostaje ew. wydzielany w kale.

Autorzy skandynawscy zalecają w ostatnich czasach celem wykrycia stanów hipowitaminowych A, próbę hemeralopii, względnie badanie zaburzeń zdolności do adaptacji wzroku (Helga Frandsen). Wzmożenie wypadków automobilowych w godzinach wieczornych przypisuje się ostatnio w Ameryce występowaniu hemeralopii, spowodowanej niedoborem witaminy A. Frandsen, Jeans i Zentmire są zdania, że hemeralopia występuje najczęściej jako jeden z najwcześniejszych objawów hipowitaminozy A oraz że zjawia się długo przed innymi objawami klinicznymi. Występuje częściej u mężczyzn, niż u kobiet, co należy przypisać zdolności magazynowania witaminy A przez ustrój kobiecy (wątroba!). Ten objaw chorobowy jest każdorazowo tak mało znaczący, że chorzy sami go nie odczuwają i wymieniają go dopiero na specjalne w tym kierunku zapytanie lekarza. Do oznaczenia używa się fotometru Birch - Hirschfelda, względnie prostszego w użyciu skotop-

tikmetru C. Edmunda i H. U. Möllera, którym posługiwała się do swoich doświadczeń Helga Frandsen. Bliższe dane można znaleźć w monografii Edmunda i Clemmesena (ang). (Starożytni Egipcjanie leczyli hemeralopię wątrobą, zawierającą przecież witaminę A).

Inny test, podany niedawno przez Sweeta i K'anga, polega na sporządzaniu rozmazu ze spojówki gałki ocznej. Przy hipowitaminozie A komórki są zrogowaciałe i pozbawione jąder. Po podaniu witaminy A stwierdza się w następnych badaniach zjawienie się jąder komórkowych (J. B. Youmans).

Anormalne są również zmiany pojawiające się na skórze: nieprawidłowa suchość, hiperkeratoza, zrogowaciałe guzki skórne, wysuszenie i zmatowienie włosów. Inne objawy niedoboru zostaną podane w następnych rozdziałach. Sporadyczne występowanie nieżytu oskrzeli, achylii żołądkowej można uważać za wynik niedoboru witaminy jedynie po uprzednim dokładnym, analitycznym zbadaniu krwi.

Hipowitaminoza A może być wywołana przez:

1) trwający dłuższy czas niedobór witaminy A lub karotyn w pożywieniu, względnie wzmożone zużycie jej w czasie zakażenia;

2) zaburzenia w wchłanianiu witaminy przez przewód pokarmowy;

3) ciężkie schorzenie wątroby, utrudniające częściowo lub całkowicie przeróbkę karotyny na witaminę A.

Ad 1) Przy rozpatrywaniu rozmaitych rodzajów środków spożywczych, zawierających witaminę A, stwierdzić można, że są to bądź takie pokarmy, które w miesiącach zimowych i wiosennych pojawiają się na rynku w skąpych ilościach (rośliny zawierające chlorofil, owoce, poza tym karotka, groch i in.), bądź takie, jak masło i żółtka jaj, których podaż może być w pewnych warunkach ograniczona. Margaryna zupełnie nie zawiera witaminy A! — Zawartość witaminy A w maśle zmniejsza się znacznie w miesiącach zimowych. O ile jednak uwzględnimy, że dzienne zapotrzebowanie witaminy A jest bardzo małe (0,1 do 0,3 mg wzgl. karotyny 2—5 mg) i że poza tym zachodzi daleko idące magazynowanie jej w wątrobie, powstanie hipowitaminozy A na tle pokarmowym — przy odżywianiu jako tako normalnym — jest mało prawdopodobne. Większość diet, zwłaszcza takich, które stosuje się przez szereg tygodni, zawiera dostateczną ilość witaminy A, względnie prowitaminy. Odnosi się to rów-

nież do diety stosowanej w przewlekłym zapaleniu pęcherzyka żółciowego, o ile podaje się choremu buraki, groch, szpinak, sałatę oraz masło i jaja w odpowiedniej postaci. Ubogie w witaminę A są pierwsze 8—14 dni diety wrzodowej (według Kalka).

Zgodnie z charakterem wzrostowej witaminy A dzienne zapotrzebowanie jej u niemowlęcia lub u osobnika młodego, jest o wiele wyższe; pełną awitaminozę A spostrzegamy dlatego pod postacią kseroftalmii jedynie u niemowląt. Warunki powstawania są podobne do krzywiczych.

Witamina A wykazuje, podobnie jak większość innych witamin, znaczny wzrost zużycia w okresie zakażenia. E. Schneider i jego współpracownicy stwierdzili przede wszystkim, że w przebiegu wszystkich chorób zakaźnych występuje „wzmagające się wraz z trwaniem i gwałtownością schorzenia, trwałe zaburzenie przemiany witaminy A. Początkowo sprowadza ono w surowicy obniżenie poziomu do zera, co odpowiada najlżejszym postaciom hipowitaminozy A. „Może też wystąpić w warunkach prawidłowych nieuchwytne wydzielanie witaminy A w moczu“. Do typowych objawów długotrwałego niedoboru witaminy A należy skłonność do nieżytów oskrzelowych. Końcowe zapalenie płuc w przebiegu ogólnych zakażeń jest w dużej mierze wywołane przez ciężkie uszkodzenie nabłonka oddechowego pęcherzyków płucnych (E. Schneider). Zachowanie się witaminy A w przypadkach zakażeń będzie omówione w osobnym rozdziale.

Ad 2) Ponieważ witamina A rozpuszcza się w oliwie, podziela więc w przewodzie pokarmowym w pewnych warunkach los innych tłuszczów: zaburzenie w wchłanianiu tłuszczów idzie często w parze z zaburzeniem wchłaniania witaminy A (i D) (Stepp i György). Przyczyną może być niedostateczne wytwarzanie zaczynów trzustkowych lub brak, względnie niedostateczne wytwarzanie żółci. Znaczenie żółci dla wchłaniania obu rozpuszczalnych witamin A i D ilustrują przypadki zamknięcia przewodu żółciowego, w których obok krzywicy powstaje również kseroftalmia. Wendt stwierdził niedawno w przypadkach ciężkiej żółtaczki, za pomocą oznaczenia ilościowego witaminy A w stolcu, ciężkie zaburzenie wchłaniania jelitowego witaminy A (przy obciążeniu dziennym 3×20 kropli Voganu). To samo stwierdził w przypadku rakowatości otrzewnej i puchlinie brzusz-

nej. Na podstawie analizy wypowiada W e n d t przypuszczenie, że ustrój wydziela nadwyżkę witaminy A w stolcu, zapobiegając w ten sposób zbytniemu nagromadzeniu się jej w ustroju.

W przypadku rozwolnienia tłuszczowego, pochodzenia trzustkowego o charakterze sprue, z towarzyszącym znacznym wychudnięciem i ogólnym obrazem charłactwa Simmondsa, odpornego dotychczas na wszelkiego rodzaju leczenie, udało się uzyskać zupełną zmianę obrazu chorobowego przez pozajelitowe wstrzyknięcia Voganu i Vigantolu. Szczególnie uderzał fakt, że po kilkotygodniowym leczeniu — stolce tłuszczowe trwały około roku — stolec przybrał prawidłową postać i uzyskano znaczny przyrost wagi ciała. (Vogan i Vigantol w postaci nadającej się do wstrzykiwań nie znajdują się w handlu).

Pozajelitowe wstrzyknięcia Vigantolu zaleca się również w przypadkach p o o p e r a c y j n e j, z e w n ę t r z n e j p r z e t o k i ż ó ł c i o w e j, w których istnieje niebezpieczeństwo wytworzenia się zgąbczenia kości.

Ad 3) Z a b u r z e n i a w p r z e m i a n i e k a r o t y n y w w i t a m i n ę A, w związku z ciężkimi schorzeniami miąższu wątroby, wyjaśniły badania E. S c h n e i d e r a i jego współpracowników w klinice chirurgicznej w Freiburgu (na materiale 600 chorych). W przypadkach marskości wątroby, zapalnych schorzeń dróg żółciowych oraz innych chorobach wątrobowych, stwierdza się we krwi nienormalnie niskie poziomy lub też zupełny brak witaminy A. Jest zupełnie obojętne, czy schorzeniom tym towarzyszy żółtaczka, czy też nie. Hipowitaminoza A wywołana jest w ogólności przez uszkodzenie miąższu wątrobowego. Bardzo trudno rozstrzygnąć, czy przyczynami zmniejszenia się ilości witaminy A w przypadkach zupełnego zamknięcia przewodu żółciowego są jedynie uszkodzenia miąższu wątrobowego, czy też zaburzenia wchłaniania jelitowego wskutek braku kwasów żółciowych.

I. Choroby zakaźne a witamina A

Zależność między witaminami A a nabłonkiem (witamina ochraniająca nabłonek) odnosi się do nabłonka rogówki, błon śluzowych i skóry. Zwyrodnienie budowy nabłonka błony śluzowej powoduje zmniejszenie odporności na zarazki zakażeniowe. Odnosi się to szczególnie do tych błon śluzowych, które narażone są na zakażenia; w razie braku odpowiedniego odpływu, powstają warunki sprzyjające gromadzeniu się bakterii. Porażenie z niedoboru witaminy A u n i e m o w l ę c i a pociąga często za sobą wtórne zakażenia, jak np. o d-

oskrzelowe zapalenie płuc, zapalenie ucha środkowego, zapalenie miedniczek nerkowych i pęcherza moczowego. Należy tu przypomnieć „doświadczenie masowe“ w Danii podczas wojny, gdy odżywianie chudym mlekiem (masło wywożono do krajów prowadzących wojnę) spowodowało wysoką chorobliwość i śmiertelność niemowląt i masowe występowanie kseroftalmii.

O ile, zwłaszcza w zakresie komórek nabłonkowych dróg moczowych odprowadzających, wystąpi wskutek niedoboru witaminy A zanik substancji łącznej komórek nabłonkowych i rozluźnienie ich połączeń, może nastąpić inwazja bakterii i wytworzenie się zapalenia miedniczek nerkowych oraz pęcherza moczowego. Osborne i Mendel zauważyli przed 20 laty u szczurów, odżywianych pokarmem pozbawionym rozpuszczalnych w tłuszczu witamin, występowanie kamieni fosforanowych w miedniczce nerkowej i w pęcherzu moczowym.

Higgins stwierdził ostatnio u szczurów albinosów, odżywianych pokarmem ubogim w witaminę A, występowanie zapalenia miedniczek i pęcherza moczowego, w którego przebiegu — mniej więcej w 9. tygodniu — wytwarzała się obustronna kamica nerkowa (nigdy jednak kamica żółciowa). Szczury pozbawione pigmentu zapadają na awitaminozę A o wiele szybciej aniżeli pigmentowane (Frank). Chodziło tu zawsze o kamienie fosforanowe, wtórnie powstające w środowisku zasadowym. Równolegle z tym występował stale amoniakalny rozkład moczu. Podawanie witaminy A powodowało cofnięcie się zmian zapalnych oraz wytwarzania się kamieni. Analogicznie do tych spostrzeżeń w doświadczeniach nad zwierzętami, zauważył Higgins po podaniu witaminy A (i leczeniu zakwaszającym), wyleczenie zapalenia miedniczek nerkowych i pęcherza moczowego oraz rozpuszczenie i grudkowe odejście kamieni fosforanowych u ludzi z kamieniami fosforanowymi i amoniakalnym rozkładem moczu. Dotychczas jeszcze nie zbadano, czy tego rodzaju leczenie jest możliwe w przypadkach zakażonej kamicy nerkowej z kwaśnym odczynem moczu. Według własnych pomyślnych doświadczeń (tylko dwa przypadki) stwierdza autor, że nadają się do leczenia witaminą A przypadki zakażonej obustronnej kamicy nerkowej. W podanych przypadkach wstrzykiwano 1—2 razy tygodniowo 1 cm^3 Voganu. Leczenie witaminą A jednostronnej i nie zakażonej kamicy nie zostało dotychczas dostatecznie uzasadnione.

Wzmożona po wojnie ilość przypadków kamicy nerkowej, występującej szczególnie u młodocianych, przemawia za tym, że warunki odżywiania (a nie niedożywianie) grają główną rolę. Przyczyna jest inna, dotychczas jednak dokładnie nie zbadana.

W przypadku gruźlicy nerek stwierdzili Schneider i Weigand w ciągu dwóch miesięcy nieprawidłowe wydzielanie witaminy A (około 800 jednostek Lovibonda dziennie), podczas gdy w warunkach prawidłowych witamina A zupełnie nie wydziela się w moczu. Przyczyną jest więc zaburzenie w przepuszczalności nerek. Należy pamiętać o tym, że tego rodzaju nieprawidłowa nerkowa utrata witaminy A może doprowadzić do wytworzenia się hipowitaminozy A.

Ci sami autorzy stwierdzili chorobliwe wydzielanie z moczem witaminy A u chorych na raka oraz u chorych na gruźlicę, względnie inne choroby zakaźne. W przypadkach raka oraz gruźlicy jamistej, stwierdza się codzienne wydzielanie około 50—100 jednostek Lovibonda witaminy A.

Wydzielanie witaminy A z moczem w pewnych stanach chorobowych.

Boller, Brunner i Brodaty badali ostatnio 321 przypadków w celu oznaczenia wydzielania witaminy A w moczu i stwierdzili, że witamina występuje w moczu prawie stale w przypadkach żółtaczki z zupełnym zanikiem przewodu żółciowego, w przewlekłym zapaleniu nerek i nefrozie, wreszcie w płatowym zapaleniu płuc. W ciężkich przypadkach marskości wątroby witamina A stale znajdowała się w moczu. Ciężkość schorzenia była jednak niezależna od stopnia wydzielania witaminy A. Wspomniani autorzy przypuszczają, że patologiczne wydzielanie witaminy A w moczu występuje w chwili równoczesnego uszkodzenia wątroby i nerek: Dawki Pyramidonu powstrzymują wydzielanie lub zapobiegają mu. Przytoczone poprzednio spostrzeżenia E. Schneidera dowodzą, że wydzielanie witaminy A nie jest zależne od rodzaju i ciężkości schorzenia nerkowego. Ani zatrucie sublimatem, ani też zatrucie azotanem srebra — a nawet zatrucie fosforem — nie powodują wypłukiwania witaminy A. PH moczu nie odgrywa również żadnej roli.

Próby obciążenia witaminą A, przeprowadzone przez Bollera i jego współpracowników, polegające na pozajelitowym wstrzyki-

waniu 1 cm³ Voganu, nie dostarczyły na razie żadnych rozpoznawczo cennych wyników. W każdym razie stwierdzenie witaminy A w moczu jest oznaką poważniejszego schorzenia ustroju!

Dla praktycznego stwierdzenia obecności witaminy A w moczu wystarcza wykazanie jakościowe. 100 cm³ moczu mieszamy w rozdzielaczu z 50 cm³ eteru. Roztwór eterowy wysuszamy na małej miseczce porcelanowej. Na suchą pozostałość nalewa się kilka kropli nasyconego chloroformowego trójchlorku antymonu. W razie obecności witaminy A, występuje intensywne niebieskie zabarwienie. Ilościowe oznaczenie witaminy A zostało poprzednio omówione. Należy pamiętać, że odczyn Carr-Price'a nie jest swoisty dla witaminy A, lecz występuje również w razie obecności karotyn, względnie karotynoidów. Rozróżnienie możliwe jest jedynie na podstawie badania spektroskopowego, ponieważ charakteryzuje je odmienne położenie pasków w widmie absorpcyjnym.

Powyżej już podkreślono „ochronne, przeciwzakażeniowe działanie" witaminy A szczególnie na nabłonki pokrywkowe, narażone na niebezpieczeństwo zakażenia (Jusatz). Doświadczalne badania Jusatza, dotyczące zagadnienia rodzaju działania ochronnego witaminy A, wykazały, że poziom cholesteryny w surowicy królików, odżywianych pokarmem pozbawionym witaminy A, po podaniu tej witaminy wydatnie się podnosi wraz z równoczesnym wzrostem poziomu lipaz w krwi (Holm). Należy wbrew poprzednim wynikom badań podkreślić, że witamina A, w przeciwieństwie do witaminy C i D (podwyższenie siły bakteriobójczej krwi), właściwie nie wywołuje wzmożenia swoistych i nieswoistych sił obronnych we krwi. Jusatz opisuje to, jak następuje:

W razie braku witaminy A występują rozległe zwyrodnienia nie tylko w oku (zmięknienie rogówki, kseroftalmia) lecz prawie we wszystkich nabłonkach ustroju. Przez wytwarzanie nabłonka płaskiego w miejscu poprzedniego właściwego nabłonka w górnych drogach oddechowych, w przewodzie pokarmowym, przez zrogowacenie i zatkanie odprowadzających kanalików gruczołów, stwarza się możliwość osadzania się zarazków na błonkach śluzowych i wywoływania wtórnych zakażeń. Przedawkowanie witaminy A wywołuje z drugiej strony tak silne zmiany w przemianie lipoidowej i tłuszczowej, że następuje magazynowanie lipoidów w nabłonkach pokrywkowych i w układzie siateczkowo-śródbłonkowym (Laubmann, Moll i współpracownicy).

„Przeciwzakażeniowy" charakter czynnika A pozostaje w związku z tymi zmianami w tkance nabłonkowej.

Znaczenie lecznicze witaminy A w chorobach zakaźnych odnosi się, w myśl poprzednich rozważań, w pierwszym rzędzie do zakażeń błon śluzowych. Należą tu nieżytowe zaka-

żenia górnych dróg oddechowych i oskrzeli, zakażenia grypowe a prawdopodobnie również odoskrzelowe zapalenia płuc. W tych ostatnich stwierdzał Th. Lindquist w 75% przypadków wyraźne zmniejszenie poziomu witaminy A we krwi. Spadek poziomu idzie w parze z wydzielaniem witaminy A z moczem. Silny wzrost w okresie ozdrowieńczym — nawet bez podawania witaminy A w pożywieniu — wykazuje, że w okresie ostrym oddawanie witaminy A z wątroby jest zablokowane.

W czasie ostatniej epidemii grypy w Anglii w r. 1936/37 przeprowadzono profilaktyczne stosowanie tranu u wszystkich marynarzy; podobnie postępuje się również w Anglii w miesiącach zimowych z dziećmi szkolnymi i robotnikami fabrycznymi (piśmiennictwo u Jusatza). Wyniki nie są jednakowe. Wspomnieć jedynie należy, że witamina D, w przeciwieństwie do witaminy A, powoduje rzeczywiście wzmożenie bakteriobójczej siły krwi. Dzisiaj stwierdzono niezbicie, że największą ochronę przed zakażeniem zapewnia witamina C, kwas askorbinowy; oddziaływuje ona pomyślnie na przebieg schorzeń zakaźnych, w sposób nieswoisty jako aktywator odczynów enzymowych, a w sposób swoisty — przez wzmożenie niweczników (działanie odtleniające).

Leczenie ran skórnych maściami z witaminą A stwierdza wyraźnie bezpośrednie działanie tej witaminy na nabłonek. Występuje szybkie oczyszczenie rany i wytwarzanie się ziarniny. Miejscowe stosowanie witaminy A poleca się szczególnie w ciężkich oparzeniach, świeżych zranieniach, wrzodach popromiennych, wrzodach podudzia, odleżynach (Baetzner), zapaleniu szpiku kostnego oraz, według własnych pomyślnych doświadczeń, w cukrzycowej zgorzeli na tle zwapnienia naczyń (Dibold i Falkensammer). Wyższe stężenia (ponad 1%) witaminy w maściach powodują przedłużenie okresu gojenia (Lauber). Ostatnio uzyskano dodatnie wyniki, stosując małe, doustnie podawane dawki Voganu w przypadkach zapalnych zmian skóry; uzyskał je Hügel przy leczeniu wyprysku niedorozwiniętych dzieci (2 × dziennie 3 do 8 kropli Voganu), Billat przy zrogowaciałych zaskórnikach (wągrach) i zrogowaceniach skóry, w końcu Baetzner przy uporczywej czyraczności. Baetzner podaje, że skuteczne są tylko minimalne dawki (przez kilka dni 1—2 × dziennie po 1—2 kropli Voganu). Maść Voganowa została również zalecona w schorze-

niach ocznych (E. Heinsius), ponieważ przyśpiesza epitelizację. Stosuje się ją w postaci 2% maści Voganowej, wcieranej codziennie 1—3 × do worka spojówkowego. Można również używać w tym celu 2% maści Voganowo-noviformowej. Maść unguentolonową używają chorzy mniej chętnie, gdyż posiada zapach tranu.

Dotychczas nie wiadomo, czy ogłaszane wyniki lecznicze należy przypisywać stosowaniu witaminy A u chorych z hipowitaminozą A, czy też nieswoistemu farmakologicznemu działaniu leczniczemu tej witaminy. Za drugą możliwością przemawiają nieswoiste wyniki leczenia innymi witaminami (przede wszystkim B_1 i C).

2. Gruczoł tarczykowy a witamina A

Witamina A jest podobnie jak witaminy B_1, C i D — antagonistą hormonu tarczycowego. Nadtarczyczność, wywołana doświadczalnie za pomocą tyroksyny, powoduje zubożenie wątroby w witaminę A (Schneider i Widmann). Zdolność przemiany karotyny w witaminę zostaje w pełni utrzymana. Z drugiej strony doświadczalna hipowitaminoza A poddaje się leczeniu tyroksyną (Fasold i Peters). Witamina A nie działa wprost na tarczycę; wyrównuje ona jedynie uszkodzenia wątroby, spowodowane nadtarczycznością, a polegające na zubożeniu wątroby w glikogen (E. Schneider).

Według Wendta, w chorobie Basedowa stwierdza się obniżenie zarówno poziomu karotyny, jak też witaminy A. Ze względu na to, że w chorobie Basedowa zawartość witaminy A we krwi wzrasta pod wpływem dowozu bardzo powoli, koniecznie należy stosować duże dawki lecznicze, a mianowicie 3 × dziennie po 30—50 kropli Voganu (Wendt). Pomyślne leczenie choroby Basedowa dużymi dawkami Voganu zauważono po raz pierwszy w klinice Steppa, co następnie potwierdzili inni autorzy (Voit, Tislovitz, Neidhardt, Kaepeler). Zdarzają się jednak przypadki oporne z niewiadomych powodów na to leczenie. K. Voit w ośmiu przypadkach choroby Basedowa miał wyniki szybkie i dodatnie, a w sześciu przypadkach leczenie Voganem pozostało bezskuteczne. Moje spostrzeżenia są zupełnie podobne. Według E. Schneidera leczenie witaminą A w przypadkach wzmożonego zużycia tej witaminy — t.j. poza chorobą Basedowa przede wszystkim w zakażeniach—jest pewnego rodzaju „leczeniem ochron-

n y m w ą t r o b y", podobnym do leczenia insuliną i cukrem gronowym.

Zalecana przez rozmaitych autorów w leczeniu choroby Basedowa „dieta ochronna" (A b e l i n, F. B l u m) nabiera w związku z tymi danymi swoistego znaczenia. Ta mleczno-roślinna dieta ochronna składa się przeważnie z razowego chleba, żółtka jaj, twarogu, móżdżku, świeżych owoców oraz 1 litra mleka dziennie. Białko zwierzęce jest wzbronione. W tym ochronnym pokarmie znajdują się w znacznej ilości antagoniści tyroksyny, witaminy A, C, D. Leczenie Tyronormanem (3×dziennie 2 tabletki) i dwujodotyrozyną (3 × dziennie 1 tabletka) może być kombinowane z terapią Voganową.

Godny uwagi jest również fakt, że witamina A nadaje się do k u r a c j i t u c z ą c y c h (W e n d t, F a l t a). W e n d t podaje chorym kobietom, nie wykazującym nadczynności tarczycowej, przez 4 do 8 tygodni 3×dziennie 30 kropel Voganu i uzyskuje dobre wyniki.

3. Ciąża a witamina A

Wspomnieliśmy już poprzednio, że w pewnych warunkach (nowotwór, gruźlica) witamina A w przeciwieństwie do warunków prawidłowych, wydziela się w moczu. G a e h t g e n s d o n o s i, ż e n a 30 c i ę ż a r n y c h k o b i e t w y s t ą p i ł o u 8 s a m o i s t n i e, a u 13 p o o b c i ą ż e n i u d o u s t n y m w y d z i e l a n i e w i t a m i n y A w m o c z u. Poziom witaminy A we krwi nie wykazywał podwyższenia (przeważnie poniżej 20 jednostek L o v i b o n d a). Dotychczas nie zdołano zbadać ani warunków fizjologicznej przemiany witaminy A, jak i tego, czy przyczyną wydzielania jej w moczu jest pewne uszkodzenie wątroby (S c h n e i d e r i W e i g a n d), czy też „niewłaściwe funkcjonowanie" nerki (cukromocz ciężarnych, G a e h t g e n s). Wydzielanie witaminy A w moczu u ciężarnych należałoby — na razie teoretycznie — poddać dyskusji jako przyczynę hipowitaminozy A. G a e h t g e n s stwierdził, że pod koniec okresu ciążowego występuje w znacznym % przypadków obniżenie poziomu witaminy A we krwi, podczas gdy poziom karotyn pozostaje niezmieniony lub nieznacznie obniżony. Przyczyną obniżenia poziomu witaminy A we krwi jest nie tylko jej wydzielanie w moczu, lecz także oddawanie jej płodowi (możliwe jest też wzmożone magazynowanie w wątrobie). Wątroba płodu zawiera, szczególnie w pierwszych miesiącach, znaczne ilości witaminy A (G a e h t g e n s).

Częste występowanie hemeralopii w okresie ciążowym przemawia za możliwością przyczynowego związku między obniżeniem poziomu witaminy A we krwi, a występowaniem hipowitaminozy A; hemeralopię spotyka się o wiele częściej, aniżeli dotychczas przypuszczano (Gaehtgens). Edmund i Clemmesen (Kopenhaga) stwierdzili znaczne wzmożenie zdolności adaptacji w ciemności już w 7—10 minut po wstrzyknięciu domięśniowym witaminy A. Poprawa trwała około 4 dni. Po wstrzyknięciu wielokrotnym około 40000 jednostek międzynarodowych w regularnych odstępach czasu, hemeralopia zupełnie znika.

Zagadnienia zaburzeń przemiany witaminy A, w szczególności przemiany karotyny w witaminę w wątrobie w przypadkach toksycznie przebiegających ciąż, wymagają jeszcze dalszych badań. W każdym razie możliwe jest, że występujące w okresie ciąży gąbczaste uszkodzenia układu kostnego (zgąbczenie kości, zmięknienie kości) są wynikiem hipowitaminozy A (Gaehtgens). Czynnikiem patogenetycznym w schorzeniach układu kostnego jest nie tylko witamina D, lecz prawdopodobnie również witamina A.

W przeciwieństwie do witaminy C, możemy witaminę A i karotynę wykazać w wodach płodowych. Przedostają się one do wód płodowych prawdopodobnie ze śpichrzów łożyska. Karotyna i witamina A gromadzone są w łożysku podobnie, jak witaminy C i D (Gaehtgens).

Poziom witaminy A we krwi położnicy podnosi się bezpośrednio po porodzie. Przeciętna wartość w czasie ciąży wynosi 23 jednostki Lovibonda % witaminy A; w okresie połogu podnosi się do 89. Poziom karotyny w połogu wyraźnie się zmniejsza. Podwyższenie poziomu we krwi położnicy ma ważne znaczenie dla odżywiania niemowlęcia. Mleko kobiece zawiera karotynę i witaminę A. Podwyższenie poziomu witaminy A hamuje z drugiej strony w czasie ciąży czynność tarczycy. Rozwinięcie się w okresie połogu nadczynności tarczycy może być wobec tego następstwem niedostatecznego podwyższenia się poziomu witaminy A we krwi po porodzie.

4. Hipowitaminoza A jako przyczyna martwic nasad kostnych (martwice kostno-chrzęstne)

E. Schneider i Widmann odkryli wzajemną zależność między t.zw. martwicą nasad kostnych i względnym niedoborem wi-

taminy A. Według E. Schneidera należą tutaj:

1. Osteochondritis deformans coxae juvenilis (Perthes) (między 12—14 r. życia);

2. Osteochondritis deformans ossis navicularis pedis (Köhler I);

3. Apophysitis tuberositatis tibiae (Osgood—Schlatter); (między 8—12 r. życia);

4. Apophysitis calcanei (Blenke-Spitzy);

5. Osteochondritis ossis metatarsalis II (Köhler II).

Zbliżoną do tych schorzeń etiologię mają:

6. Malacia ossis lunati (między 19 — 30 r. życia);

7. Kyphosis dorsalis juvenilis (Scheuermann) (między 15—22 r. życia).

O ile uwzględnimy, że hipowitaminoza A może być wywołaną przez hormony (nadczynność tarczycy), jako też przez zarazki, to zrozumiemy, że wysunięte dotychczas momenty etiologiczne, jak konstytucja i zakażenie — za pośrednictwem hipowitaminozy A — mogą wywołać powstanie martwicy nasad kostnych. Zupełnie podobne uszkodzenie udało się wywołać E. Schneiderowi za pomocą doświadczalnych A-awitaminoz oraz przez karmienie tyroksyną. „Polegają one na uderzającym zwężeniu linii nasadowych z zaburzeniem porządku kolumnowego chrząstki; chrząstka zwęża się i staje się nieregularną, wykazując nawet prawdziwe kuliste martwice. Beleczki kostne są rzadkie, występują wyraźne objawy zgąbczenia kości. Na pewnych odcinkach stwierdza się w obrębie linii nasadowych strefy rumowiskowe. Przyczyną jest stale niedostateczna podaż witaminy A“ (E. Schneider).

Przez podaż witaminy A można te doświadczalne zmiany łatwo usunąć. Poddawanie się leczeniu jest w wieku starszym trudniejsze aniżeli u niemowlęcia, u którego też o wiele szybciej przebiega leczenie krzywicy pod wpływem witaminy D. W przypadkach Ostitis fibrosa lub Osteodystrophia deformans Paget, zbliżonej pod pewnymi względami do krzywicy lub do osteomalacji — gdyż między innymi jest również schorzeniem układowym — stwierdzili E. Schneider i Widmann stałe obniżenie poziomu witaminy A we krwi. W przeciwieństwie do tego wykazali w przypadkach Osteodystrophia fibrosa generalisata v. Recklinghausen hipowitaminozę C.



HELMITOL

środek kojący ból, odkażający nerki i pęcherz moczowy.

Działa skutecznie również przy zasadowym odczynie moczu.



Opakowania oryginalne:

tabletki 20 szt. po 0,5 g	zł 2.80
„ 250 „ „ 0,5 „ op. klin.	„ 28.65



W ostrych i przewlekłych schorzeniach dróg oddechowych

Kresival

jest niezawodnym, przeciwzapalnym i łagodzącym lekiem wykrztuśnym.

Nadaje się szczególnie do stosowania u dzieci.

BAYER

Opakowania oryginalne:

płyn 1 fl. po 125 g	zł 3.45

Druk B. Wójcik — Warszawa